

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

УДК 616.36-004.2+611.1

DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8933

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *PRO12ALA PPAR-γ2* У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ОЖИРІННЯ

©Ю. М. Яринич

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

РЕЗЮМЕ. На сьогодні є багато суперечливих відомостей про роль поліморфізму генів сімейства *PPAR-γ2* у розвитку метаболічного синдрому, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння.

Мета – проаналізувати частоту алелів і генотипів *Pro12Ala* поліморфізму гена *PPAR-γ2* у структурі хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, обтяженою абдомінальним ожирінням (АО).

Матеріал і методи. У 96 хворих на НАЖХП у поєднанні із есенціальною АГ II стадії та АО 1–2 ступенів виконали дослідження *Pro12Ala* поліморфізму гена *PPAR-γ2* методом ПРЛ. Чоловіків було 41,67 %, жінок – 58,33 %. Середній вік хворих становив $(53,70 \pm 5,34)$ років. Групу контролю склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком $(47,99 \pm 8,46)$ років та статевим розподілом (60 % жінок, 40 % чоловіків), які не були у родинних стосунках із хворими.

Результати. Серед обстежених стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу реєстрували у 16,67 % (16) хворих, у 83,33 % (80) випадків виявили стеатогепатоз. 27,08 % (26) осіб мали АО I ступеня, 58,33 % (56) осіб – АО II ступеня, 14,58 % (14) пацієнтів – АО III ступеня.

Загалом, як серед осіб групи контролю, так і серед хворих, переважав *Pro*-алель у 6,14 і 3,85 рази ($p < 0,001$) відповідно, без вірогідної різниці у частоті окремих генотипів. Однак у осіб групи контролю вірогідно частіше реєстрували дикий *Pro*-алель, рідше *Ala*-алель, ніж у хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, АО I ступеня на 16,77 % ($\chi^2 = 5,06$, $p = 0,024$). Частота алелів та генотипів гена *PPAR-γ2* (*rs1801282*) між хворими на стеатогепатит і стеатогепатоз вірогідно не відрізнялась. Однак відносна частота осіб із *AlaAla*- і *ProAla*-генотипами і, відповідно, із *Ala*-алелем була вірогідно більшою у хворих на стеатогепатит, ніж у контролі – на 30,25 % ($\chi^2 = 4,99$; $p = 0,025$) і 17,25 % ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,028$). Натомість, відносна частота осіб із *ProPro*-генотипом та *Pro*-алелем, навпаки, була меншою, ніж у контролі, на 30,25 % ($p = 0,025$) і 17,25 % ($p = 0,028$).

Висновки. *Ala*-алель гена *PPAR-γ2* (*Pro12Ala*) асоціюється із більшою частотою стеатогепатиту у хворих на АГ та АО.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки; ген *PPAR-γ2* (*Pro12Ala*), артеріальна гіпертензія, ожиріння.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це спектр захворювань від простого стеатозу до клінічно значущих неалкогольного стеатогепатиту та цирозу печінки, для яких характерні процеси запалення і фіброзу. НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням та інсулінорезистентністю [1].

Паралельно із збільшенням поширеності в популяції ожиріння та цукрового діабету [2] частота НАЖХП різко зросла. На сучасному етапі вважають, що НАЖХП є найпоширенішою причиною захворювань печінки у Західній Європі [3–5]. При вивченні поширеності НАЖХП в країнах Європи та Північної Америки встановлено, що цей показник коливається від 20 до 30 % у різних країнах [6, 7] та зростає до 90 % за умови розвитку патологічного ожиріння [8].

За наявності НАЖХП ризик розвитку цукрового діабету 2 типу підвищується у 2 рази, а серцево-судинних захворювань – у 1,4–2 рази [9]. Крім того, серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смерті серед пацієнтів із НАЖХП. Проаналізовано кількість випадків смерті пацієнтів від поєднаної патології серцево-судинної системи та НАЖХП, на яку припадає 25 %, та поєднання серцево-судинної патології з іншими захворюваннями печінки – 13 % [10].

Однак, оскільки тільки у деяких пацієнтів з НАЖХП розвиваються більш ускладнені форми неалкогольного стеатогепатиту, можна припустити, що прогресування захворювання має комплексну етіологію та залежить від взаємодії певних чинників і наявності генетичної схильності [4, 11].

На сьогодні є багато суперечливих відомостей про роль поліморфізму генів сімейства *PPAR-γ2* у розвитку метаболічного синдрому, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння тощо. Однак відомості щодо асоціації даного *Pro12Ala* поліморфізму гена *PPAR-γ2* із появою неалкогольної жирової хвороби печінки обмежені.

Метою нашого дослідження було проаналізувати частоту алелів і генотипів *Pro12Ala* поліморфізму гена *PPAR-γ2* у структурі хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, обтяженою абдомінальним ожирінням (АО).

Матеріал і методи дослідження. У 96 хворих на НАЖХП у поєднанні із есенціальною АГ II стадії та АО 1–2 ступенів виконали дослідження *Pro12Ala* поліморфізму гена *PPAR-γ2* методом ПРЛ. Чоловіків було 41,67 %, жінок – 58,33 %. Се-

редній вік хворих становив $(53,70 \pm 5,34)$ років. Групу контролю склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком $(47,99 \pm 8,46)$ років та статтю (60 % жінок, 40 % чоловіків), які не були у родинних стосунках із хворими.

Результати й обговорення. Серед обстежених стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу реєстрували у 16,67 % (16) хворих, у 83,33 % (80) випадків виявили стеатогепатоз. 27,08 % (26) осіб мали АО I ступеня, 58,33 % (56) осіб – АО II ступеня, 14,58 % (14) пацієнтів – АО III ступеня.

Розподіл генотипів гена *PPAR-γ2* (rs1801282) у обстежених відповідав популяційній рівновазі Hardy–Weinberg. Загалом, як серед осіб групи контролю, так і серед хворих переважав Про-алель, у 6,14 і 3,85 рази ($p < 0,001$) відповідно, без вірогідної різниці у частоті окремих генотипів. Однак у осіб групи контролю вірогідно частіше реєстрували дикий Про-алель, рідше Ала-алель,

ніж у хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, АО I ступеня, на 16,77 % ($\chi^2=5,06$, $p=0,024$). Частота алелів та генотипів гена *PPAR-γ2* (rs1801282) у хворих на стеатогепатит і стеатогепатоз вірогідно не відрізнялась. Однак відносна частота осіб із АлаАла- і ПроАла-генотипами і, відповідно, із Ала-алелем була вірогідно більшою серед хворих на стеатогепатит, ніж у контролі – на 30,25 % ($\chi^2=4,99$; $p=0,025$) і 17,25 % ($\chi^2=4,85$; $p=0,028$). Натомість, відносна частота осіб із ПроПро-генотипом та Про-алелем, навпаки, була меншою, ніж у контролі, на 30,25 % ($p=0,025$) і 17,25 % ($p=0,028$).

Висновки. Ала-алель гена *PPAR-γ2* (Pro12Ala) асоціює із більшою частотою стеатогепатиту у хворих на АГ та АО.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше вивчення генетичного компонента для встановлення корелятивних зв'язків між НАЖХП, ожирінням та наявністю цукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Thorand B. Associations between leptin and leptin/adiponectin ratio and incident type 2 diabetes in middle-age men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg study 1984–2002 / B. Thorand, A. Zeirer, J. Baumert et al. // *Diabetic Medicine*. – 2010. – Vol. 27. – P. 1004–1011.

2. Vuppalanchi R. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management / R. Vuppalanchi, N. Chalasani // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 306–317.

3. deAlwis N. M. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / N. M. de Alwis, C. P. Day // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (Suppl. 1). – P. 104–112.

4. Petta S. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future / S. Petta, C. Muratore, A. Craxi // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 41. – P. 615–625.

5. Dowman J. K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J. K. Dowman, J. W. Tomlinson, P. N. Newsome // *QJM*. – 2010. – Vol. 103. – P. 71–83.

6. Day C. P. From fat to inflammation / C. P. Day // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 207–210

7. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. D. Browning, L. S. Szczepaniak, R. Dobbins [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 1387–1395.

8. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 44–52.

9. Machado M. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery / M. Machado, P. Marques-Vidal // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 600–606.

10. Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53 (5) – P. 1773.

11. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L. A. Adams, J. F. Lymp, J. St. Sauver [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129(1) – P. 113–121.

REFERENCES

1. Thorand, B., Zeirer, A., & Baumert et al. (2010). Associations between leptin and leptin/adiponectin ratio and incident type 2 diabetes in middle-age men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg study 1984–2002. *Diabetic Medicine*, 27, 1004–1011.

2. Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*, 49, 306–317.

3. de Alwis, N.M., & Day, C.P. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J. Hepatol.*, 48 (1), 104–112.

4. Petta, S., Muratore, C., & Craxi, A. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig. Liver Dis.*, 41, 615–625.

5. Dowman, J.K., Tomlinson, J.W., & Newsome, P.N. (2010). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 103, 71–83.

6. Day, C.P. (2006). From fat to inflammation. *Gastroenterology*, 130, 207-210.
7. Browning, J.D., Szczepaniak, L.S., & Dobbins, R. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40, 1387-1395.
8. Bedogni, G., Miglioli, L., & Masutti, F. (2005). Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, 42, 44-52.
9. Machado, M., & Marques-Vidal, P. (2006). Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.*, 45, 600-606.
10. Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2011). Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 53 (5), 1773.
11. Adams, L.A., Lymp, J.F., & Sauver, J. St. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 129 (1), 113-121.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА PRO12ALA PPAR- γ 2 У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

©Ю. Н. Яринич

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

РЕЗЮМЕ. Сегодня существует много противоречивых сведений о роли полиморфизма генов семейства PPAR- γ 2 в развитии метаболического синдрома, дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ) и ожирения.

Цель – проанализировать частоту аллелей и генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- γ 2 в структуре больных НАЖХП с эссенциальной АГ, отягощенной абдоминальным ожирением (АО).

Материал и методы. У 96 больных НАЖХП в сочетании с эссенциальной АГ II стадии и АО 1–2 степени выполнили исследования Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- γ 2 методом ПЦР. Мужчин было 41,67 %, женщин – 58,33 %. Средний возраст больных составил (53,70 \pm 5,34) лет. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (47,99 \pm 8,46 лет) и полу (60 % женщин, 40 % мужчин), которые не были в родстве с больными.

Результаты. Среди обследованных стеатогепатит с минимальной активностью мезенхимально-воспалительного процесса регистрировали у 16,67 % (16) больных, в 83,33 % (80) случаев обнаружили стеатогепатоз. 27,08 % (26) больных имели АО I степени, 58,33 % (56) больных – АО II степени, 14,58 % (14) пациентов – АО III степени.

В общем, как среди лиц группы контроля, так и среди больных преобладал Pro-аллель в 6,14 и 3,85 раза ($p < 0,001$) соответственно, без достоверной разницы в частоте отдельных генотипов. Однако у лиц группы контроля достоверно чаще регистрировали дикий Pro-аллель, реже Ala-аллель, чем у больных НАЖХП с эссенциальной АГ, АО I степени на 16,77 % ($\chi^2 = 5,06$, $p = 0,024$). Частота аллелей и генотипов гена PPAR- γ 2 (rs1801282) между больными со стеатогепатитом и стеатогепатозом достоверно не отличалась. Однако относительная частота лиц с AlaAla- и ProAla-генотипами и, соответственно, с Ala-аллелем была достоверно большей у больных стеатогепатитом, чем в контроле – на 30,25 % ($\chi^2 = 4,99$; $p = 0,025$) и 17,25 % ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,028$). Зато относительная частота лиц с ProPro-генотипом и Pro-геном, наоборот, была меньше, чем в контроле, на 30,25 % ($p = 0,025$) и 17,25 % ($p = 0,028$).

Выводы. Ala-аллель гена PPAR- γ 2 (Pro12Ala) ассоциирует с большей частотой стеатогепатита у больных АГ и АО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; ген PPAR- γ 2 (Pro12Ala); артериальная гипертензия; ожирение.

PRO12ALA PPAR- γ 2 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC LIVER DISEASE, ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

©Yu. N. Yarynych

State Medical University "Bukovyna State Medical University", Chernivtsi

SUMMARY. Today, there is a lot of controversial information on the role of PPAR- γ 2 gene polymorphisms in the development of metabolic syndrome, dyslipidemia, arterial hypertension (hypertension), and obesity.

The aim – to analyze the frequency of alleles and genotypes of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene in the structure of patients with NAGHP with essential AG, burdened with abdominal obesity (AO).

Material and Methods. In 96 patients with NAGHP in combination with the essential AG II stage and AO 1-2 degrees performed the study of Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene by PCR. Men were 41.67 %, women – 58.33 %. The average age of patients was (53.70 \pm 5.34) years. The control group consisted of 50 practically healthy subjects, comparable in age (47.99 \pm 8.46 years) and sex (60 % women, 40 % men) who were not related to the patients.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілей

Results. Among the examined steatohepatitis with the minimum activity of the mesenchymal-inflammatory process, 16.67 % (16) patients were registered, and in 83.33% (80) of cases steatohepatosis was detected. 27.08 % (26) persons had AO I degree, 58.33 % (56) people – AO II degree, 14.58 % (14) patients – AO III degree.

In general, both among the control group and among patients, the Pro-allele was dominated by 6.14 and 3.85 times ($p < 0.001$), respectively, without a significant difference in the frequency of individual genotypes. However, in the control group, the wild Pro-allele, less often Ala-allele, was significantly more frequent than in the patients with NAGHP with essential AG, AO I degree in 16.77% ($\chi^2 = 5.06$, $p = 0.024$). The frequency of alleles and genotypes of the *PPAR- γ 2* gene (rs1801282) between patients with steatohepatitis and steatohepatose was not significantly different. However, the relative frequency of individuals with AlaAla- and ProAla-genotypes and, respectively, with the Ala-allele was significantly higher in patients with steatohepatitis than in the control – by 30.25% ($\chi^2 = 4.99$; $p = 0.025$) and 17,25% ($\chi^2 = 4.85$; $p = 0.028$). However, the relative frequency of persons with ProPro-genotype and Pro-genome per revolution was less than in control by 30.25% ($p = 0.025$) and 17.25% ($p = 0.028$).

Conclusions. The Ala-allele of the *PPAR- γ 2* gene (Pro12Ala) is associated with a higher incidence of steatohepatitis in patients with hypertension and AO.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease; gene *PPAR- γ 2* (Pro12Ala); arterial hypertension; obesity.

Отримано 08.02.2018